

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた
基盤技術の創出

2017 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書

山下 潤

京都大学 iPS 細胞研究所
教授

分化再生と生体恒常性を制御するエクソソームの新しい細胞同調機能
の解明とナノ粒子による生体機能制御への応用

§ 1. 研究成果の概要

研究代表者らは、多能性幹細胞の分化制御機構の研究を行って来ました。その中で、幹細胞がそれぞれの分化のスピードを細胞間で互いに調節し、分化のタイミングを同調させているらしいこと、またその同調を制御する情報がエクソソーム(EV)を介してやり取りされている可能性を見いだしました。これは、「細胞は、自分自身の情報を”EV”という細胞の一部を含む小胞(小さなカプセル)に乗せて周囲の細胞に伝え、周囲の細胞も同調するよう制御している(細胞形質同調)」という新しい生命現象と考えられます。本研究課題では、そのメカニズムを解析するとともに、そのはたらきを新しいナノ粒子を用いて再現可能とすることにより、生体の様々な機能を制御する新しい方法を開発し、将来的には新しい治療法に結びつけたいと考えています。

本年度までに、分化先導細胞由来のEV内に存在する特定のマイクロRNAが、細胞分化同調現象を引き起こしていることを明らかにしてきました。同現象を外因性微粒子技術に応用し、同マイクロRNAを含むPLGAナノ粒子の投与によってマウス胎仔細胞の分化を制御できることを示し、これらをまとめて論文に報告しました(Minakawa, *J Extracell Vesicles*, 2021)。さらに成体における心機能回復にもEVが寄与していることを見出しました。また、隣接する細胞間でのEVのやりとりをライブイメージングで捉えることにも成功しました。他の生命現象においてもこの同調現象が起こっているかも検討しています。こうしたEVの動態や細胞同調が多くの生命現象において寄与していることを示し、それら現象の再生医療等への応用の可能性などを検討していく予定です。

§ 2. 研究実施体制

(1) 山下グループ

- ① 研究代表者: 山下 潤 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)
- ② 研究項目: エクソソームによる分化同調制御機構および生体恒常性維持機構の解明
 1. エクソソームの分化同調制御機構の解明
 - iii) エクソソームの標的分子の同定
 - iv) 伝達物質の同調細胞内における機能解析
 - v) 分化同調機構の再生医療等への応用の可能性の検討
 - vi) 近接細胞間におけるエクソソーム授受のライブイメージングと細胞形質の同調
 2. エクソソームによる細胞同調機構の生体機能維持における意義の解明

(2) 的場グループ

- ① 主たる共同研究者: 的場 哲哉 (九州大学病院循環器内科 講師)
- ② 研究項目 3: 生体内で細胞同調機能を再現しうるナノ粒子システムの開発
- ③ 領域内共同研究者: 秋田英万 (千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室 教授)
- ④ 研究項目
 - ・リポソームによるマイクロ RNA 送達システムの開発
- ⑤ 若手チャレンジ研究者: 馬場 功士 (九州大学大学院循環器内科学 大学院生)
- ⑥ 研究項目
 - ・エクソソームを介した糖尿病性血管石灰化の機序解明と治療的制御

【代表的な原著論文情報】

1. Minakawa T, Matoba T, Ishidate F, Fujiwara TK, Takehana S, Tabata Y, *Yamashita JK. Extracellular vesicles synchronize cellular phenotypes of differentiating cells. *J Extracell Vesicles*. 10:e12147, 2021. doi: 10.1002/jev2.12147.